

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 04-149166
 (43) Date of publication of application : 22.05.1992

(51) Int. CI.

C07C237/22
 A61K 37/02
 A61K 37/02
 A61K 37/02
 C07C271/22
 C07K 5/06
 // C12N 9/99

(21) Application number : 02-272183

(22) Date of filing : 12.10.1990

(71) Applicant : NIPPON KAYAKU CO LTD

(72) Inventor : YAMADA FUMIKA
 SUGIMURA HIDEO
 SOMENO TETSUYA
 MURAOKA YASUHIKO
 TSUDA MAKOTO
 TAKEUCHI TOMIO
 AOYANAGI TAKAAKI

(54) NOVEL KETO ACID AMIDE DERIVATIVE

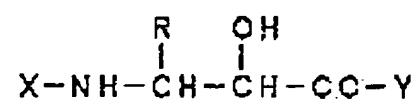
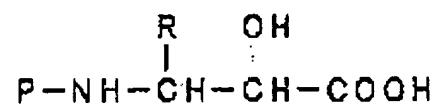
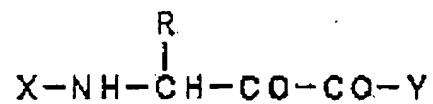
(57) Abstract:

NEW MATERIAL: A compound of formula I [X is peptide residue or amino acid residue (functional group is protected), H, amino-protecting group; Y is peptide residue or amino acid residue (functional group is protected); R is phenyl-lower alkyl or naphthyl-lower alkyl (substituted with halogen, lower alkyl, etc.,)] or a salt thereof.

EXAMPLE: (3RS)-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-2-oxo-4-(0-methoxyphenyl) butanoyl-D-leucyl-valine benzyl ester.

USE: A medicine. The compound of formula I exhibits an inhibitory activity against a chymotrypsin-like protease.

PREPARATION: A compound of formula III obtained from a compound of formula II (P is the protecting group of the amino group) by a conventional synthetic method is oxidized with an oxidizing agent such as pyridine-trifluoroacetic acid to provide the compound of formula I.



BEST AVAILABLE COPY

⑫ 公開特許公報 (A) 平4-149166

⑬ Int. Cl.⁵
 C 07 C 237/22
 A 61 K 37/02
 C 07 C 271/22
 C 07 K 5/06
 // C 12 N 9/99

識別記号 庁内整理番号
 ABE 7106-4H
 ABF 8317-4C
 ADT 8317-4C
 Z 6917-4H
 8318-4H

⑭ 公開 平成4年(1992)5月22日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全14頁)

⑮ 発明の名称 新規ケト酸アミド誘導体

⑯ 特願 平2-272183

⑰ 出願 平2(1990)10月12日

⑱ 発明者 山田 文香	東京都北区志茂3-17-1-401
⑱ 発明者 杉村 秀夫	東京都北区志茂3-19-26
⑱ 発明者 染野 哲也	埼玉県大宮市東新井710-50 16-201
⑱ 発明者 村岡 靖彦	東京都板橋区高島平3-11-2-1107
⑱ 発明者 津田 誠	東京都北区志茂3-17-2-102
⑱ 発明者 竹内 寛雄	東京都品川区東五反田5-1-11-701A
⑱ 発明者 青柳 高明	神奈川県藤沢市本鶴沼3-3-6
⑲ 出願人 日本化薬株式会社	東京都千代田区富士見1丁目11番2号

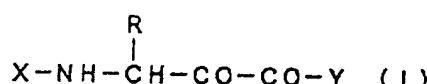
明細書

1. 発明の名称

新規ケト酸アミド誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 (1)



(式中、Xは官能基が保護されていてもよいペプチド残基およびアミノ酸残基、水素またはアミノ保護基を示し、Yは官能基が保護されていてもよいペプチド残基あるいはアミノ酸残基を示し、Rは置換フェニル低級アルキル、又は置換および非置換ナフチル低級アルキルを示し、これらの置換基としては、ハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基を示す。)で示される化合物およびその塩。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明はプロテアーゼに対して阻害活性を有することが期待される新規ペプチドに関する。

【従来の技術】

天然物由来の低分子性の酵素阻害物質としては、ロイヘプチド、キモストチド、エラスタチナールなどのペプチジルアルテヒドが知られている。また、これらを参考にして多数のペプチジルアルテヒドが阻害剤として合成されている。

【発明が解決しようとする課題】

タンパク質のプロセシングに関与するプロテアーゼは、一般的に高い基質特異性を示す。キモトリプシン様プロテアーゼに限っても、個々のプロテアーゼの基質特異性は高く、それそれが受精、発生、細胞増殖、アレルギー、炎症をはじめとする多くの疾患、様々な生理、病理現象にかかわって

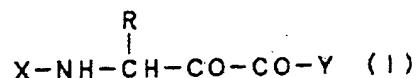
いる。これらキモトリブシン様プロテアーゼの基質特異性を決定するのは、一般的には基質の P_1 サイト（切断部位のアミノ酸残基 [$P_3-P_2-P_1-P_1'-P_2'$]）だが、 P_2 、 P_3 サイト、更には P_1' 、 P_2' サイトも重要であることが知られている。一方、従来よりキモトリブシン様プロテアーゼに対する阻害物質としてペプチジルアルテヒドが常用されてきた。しかしへペプチジルアルテヒドは、アルテヒド基がペプチド鎖の C 末端にあるために個々のプロテアーゼとの特異性を上げるための手段として、アミノ酸配列の変換が N 端側 (P_2 、 P_3 サイト...) に限定されてしまうという欠点があった。

[課題を解決するための手段]

本発明者らが先に見いだしたポストスタチンはペプチド鎖中に α -ケト酸構造を有するが、キモトリブシン様プロテアーゼに対する阻害効果は低い。本発明者らはキモトリブシン様プロテアーゼに対する阻害物質として α -ケト酸含有化合物につき検討した結果、一般式 (1) に示す化合物

のペプチド残基としては、例えば 2 ~ 3 個のアミノ酸からなるジペプチド残基、トリペプチド残基が挙げられ、これらのペプチドを構成するアミノ酸として例えばグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、プロリン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、リジン、オルニチン、アルギニン、フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファン等の α -アミノ酸あるいは β -アラニン等の β -アミノ酸があげられる。X におけるアミノ酸残基としては、例えば上記アミノ酸のカルボキシル基から水酸基を除いたアミノ酸残基があげられる。X におけるアミノ保護基としては、ベンジルオキシカルボニル、 α -メトキシベンジルオキシカルボニル、 α -ニトロベンジルオキシカルボニル等置換、無置換ベンジルオキシカルボニル基、 α -ブチルオキシカルボニル基等のウレタン型保護基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基等のアシル型保護基、およびトシリル基、トリチル基等の保

がキモトリブシン様プロテアーゼに対して阻害活性を有することを見出した。



(式中、X は官能基が保護されていてもよいペプチド残基およびアミノ酸残基、水素またはアミノ保護基を示し、Y は官能基が保護されていてもよいペプチド残基あるいはアミノ酸残基を示し、R は置換フェニル低級アルキル、又は置換および非置換ナフチル低級アルキルを示し、これらの置換基としては、ハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基を示す。) で示される化合物およびその塩。

本発明を更に詳しく説明すると、一般式 (1) において、X は官能基が保護されていてもよいペプチド残基およびアミノ酸残基、水素またはウレタン、アシル等のアミノ保護基を示す。X における

保護基が挙げられる。

Y は官能基が保護されていてもよいペプチド残基あるいはアミノ酸残基を示す。Y におけるペプチド残基およびアミノ酸残基としては、上記 X におけるものと同じものがあげられる。Y における官能基の保護基としては、カルボン酸保護基があげられ、例えばメチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル、 α -ブチルエステル、ベンジルエステル等のエステル型保護基またはメチルアミド、ジエチルアミド、アニリド、ナフチルアミド等のアミド型保護基等である。

R は、フェニル低級アルキル基、ナフチル低級アルキル基を示し、これらのフェニルまたはナフチル基上に置換基として、ハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基等を有してもよい。

本発明の明細書中のアミノ酸残基、保護基およびその他で用いられている略号は以下の通りである。

特開平4-149166(3)

L e u : ロイシン
 Phe : フェニルアラニン
 Val : バリン
 Ac : アセチル
 Boc : t-ブチルオキシカルボニル
 t-Bu : t-ブチル
 BzI : ベンジル
 Me : メチル
 Z : ベンジルオキシカルボニル

一般式(1)で示される化合物のうち代表的な化合物について具体例を以下の表に示す。

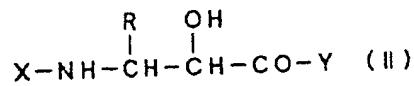
化合物番号	X	R	Y
	I	H-Val-Val	D-Leu-Val-OH
2	Z-Val-Val	"	"
3	Boc-Val-Val	"	"
4	Z-Val	"	"
5	Boc-Val	"	"
6	H-Val	"	"
7	Z-Phe	"	"
8	Boc-Phe	"	"
9	H-Phe	"	"
10	Z	"	"
11	Boc	"	"
12	H	"	"
13	Ac	"	"
14	H-Val-Val	"	D-Leu-Val-OBzI
15	Z-Val-Val	"	"
16	Boc-Val-Val	"	"
17	Z-Val	"	"
18	Boc-Val	"	"
19	H-Val	"	"
20	Z-Phe	"	"
21	Boc-Phe	"	"
22	H-Phe	"	"
23	H	"	"
24	Boc	"	"
25	Ac	"	"
26	Z	"	"
27	H-Val-Val	"	D-Leu-O(t-Bu)
28	Z-Val-Val	"	"
29	Boc-Val-Val	"	"
30	Z-Val	"	"
31	Boc-Val	"	"
32	Z-Phe	"	"
33	Boc-Phe	"	"
34	Z	"	"
35	Boc	"	"
36	Ac	"	"
37	H-Val-Val	"	D-Leu-Val-OH
38	Z-Val-Val	"	"
39	Boc-Val-Val	"	"
40	Z-Val	"	"
41	Boc-Val	"	"
42	H-Val	"	"
43	Z-Phe	"	"
44	Boc-Phe	"	"
45	H-Phe	"	"
46	Z	"	"
47	Boc	"	"
48	H	"	"
49	Ac	"	"
50	H-Val-Val	"	D-Leu-Val-OBzI
51	Z-Val-Val	"	"
52	Boc-Val-Val	"	"

特開平4-149166(4)

53	Z-Val	"	"	73	H-Val-Val	D-Leu-Val-OH
54	Boc-Val	"	"	74	Z-Val-Val	"
55	H-Val	"	"	75	Boc-Val-Val	"
56	Z-Phe	"	"	76	Z-Val	"
57	Boc-Phe	"	"	77	Boc-Val	"
58	H-Phe	"	"	78	H-Val	"
59	H	"	"	79	Z-Phe	"
60	Boc	"	"	80	Boc-Phe	"
61	Ac	"	"	81	H-Phe	"
62	Z	"	"	82	Z	"
63	H-Val-Val	"	D-Leu-O(t-Bu)	83	Boc	"
64	Z-Val-Val	"	"	84	H	"
65	Boc-Val-Val	"	"	85	Ac	"
66	Z-Val	"	"	86	H-Val-Val	D-Leu-Val-OBzI
67	Boc-Val	"	"	87	Z-Val-Val	"
68	Z-Phe	"	"	88	Boc-Val-Val	"
69	Boc-Phe	"	"	89	Z-Val	"
70	Z	"	"	90	Boc-Val	"
71	Boc	"	"	91	H-Val	"
72	Ac	"	"			

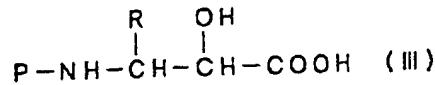
92	Z-Phe	"	"			
93	Boc-Phe	"	"			
94	H-Phe	"	"			
95	H	"	"			
96	Boc	"	"			
97	Ac	"	"			
98	Z	"	"			
99	H-Val-Val	"	D-Leu-O(t-Bu)			
100	Z-Val-Val	"	"			
101	Boc-Val-Val	"	"			
102	Z-Val	"	"			
103	Boc-Val	"	"			
104	Z-Phe	"	"			
105	Boc-Phe	"	"			
106	Z	"	"			
107	Boc	"	"			
108	Ac	"	"			

本発明化合物、一般式(I)で示される化合物は、一般式(II)で示される化合物を酸化剤、例えばジメチルスルホキシド-カルボジイミド-ビリジン、リン酸、無水酢酸、ビリジン・トリフルオロ酢酸等を用いて酸化することにより得られる。



(式中X, Y, Rは一般式(I)におけるX, Y, Rと同意義である。)

一般式(II)で示される化合物は、一般式(III)

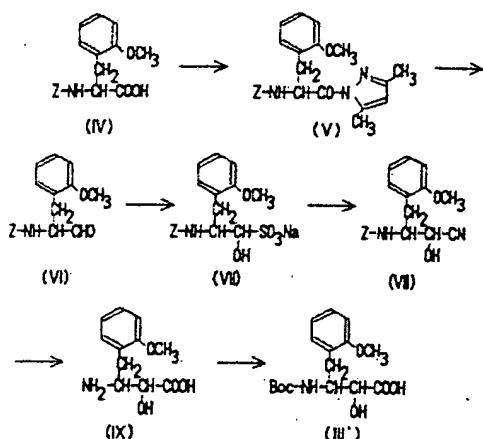


(式中Rは、一般式(I)のRと同意義であり、Pはアミノ基の保護基を示す)。

示される化合物を用いて通常のペプチド合成法に従い合成することが出来る。

一般式(III)に使用されるアミノ基の保護基としては、置換及び無置換ベンジルオキシカルボニ

ル基、1-ブチルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、ドシリル基、トリチル基等の中から適宜選択すればよい。例えば、一般式(III)で示される化合物において、P = Boc、R = o-メトキシフェニルメチルであるような化合物(III')は、反応式(1)



反応式(1)

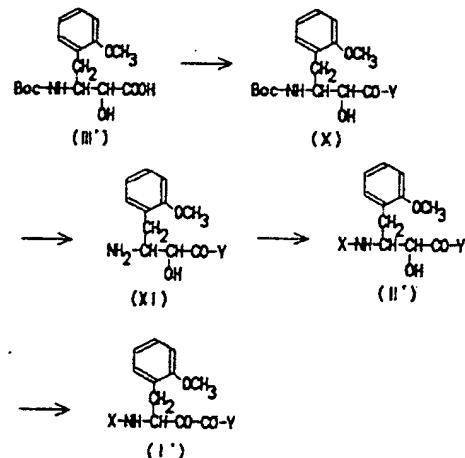
に示すような工程で、ベンジルオキシカルボニル-o-メトキシフェニルアラニン(IV)より製造することができる。即ち、文献記載の方法(Riizou Nishizawa, Tetsushi Saito, J. Med. Chem., 20, 513 (1977))に従い化合物(III')に代表される一般式(III)の化合物へ導くことができる。あるいは、特開昭62-221667記載の方法により化合物(III')を製造することもできる。

一般式(III)から一般式(II)には、一般式(III)の化合物と、保護アミノ酸あるいは保護ペプチドを反応させる(あるいは、必要に応じて反応後保護基を除去する)ことにより製造することができる。ペプチド結合形成反応には、酸ハライド法、ヒドロキシコハク酸イミドエステル、置換および無置換フェニルエステル、チオフェニルエステル等を用いた活性エステル法、ジシクロヘキシカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド又はそれらと縮合補助剤、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミドを用いる方法、

ジフェニルリン酸アシド、N-エトキシカルボニル-2-エトキシジヒドロキノリン等の縮合剤を用いる方法、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチル等を用いる混合酸無水物法、更にはアシド法等ペプチド化学において使用されるアミド結合形成反応の中から適宜選択すればよい。

また、縮合反応において使用される溶媒としても、通常のペプチド化学において用いられる溶媒が使用出来る。例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハログン化炭化水素、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル等のニトリル類、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類の中から単独あるいは混合溶媒として使用すればよい。

反応式(2)に従って、一般式(II)の製造法をより具体的に説明する。



反応式(2)

(式中X, Yは、一般式(1)のX, Yと同意義である。)

即ち、化合物(III')を、C末端、さらに必要ならば側鎖の官能基を保護したアミノ酸あるいはペプチドとジシクロヘキシカルボジイミドおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを用いて反応

させる。得られた一般式(X)の化合物のアミノ保護基を、塩酸-ジオキサン溶媒あるいは、トリフルオロ酢酸等の脱保護試薬を用いて除去することにより、一般式(XI)の化合物を製造することができる。次いでN末端、さらに必要ならば側鎖の官能基を保護したアミノ酸あるいはペプチドと上記と同様に反応させることにより、(II')の化合物を製造出来る。次いで(II')の化合物を適当な酸化剤、例えばジメチルスルホキシド-ジシクロヘキシカルボジイミド-ビリジン・トリフルオロ酢酸で酸化することにより(I')の化合物を製造することが出来る(必要ならばXあるいはYの保護基を除去すればよい)。以上の工程により、一般式(III)の化合物より一般式(I)の化合物を製造することが出来る。

【効果】

本発明により、酵素特異性を有する酵素阻害剤あるいはキモトリブシン様プロテアーゼ阻害作用を有することが期待される一般式(I)で表される新規ケト酸アミド誘導体が得られた。

1. 8-3. 9 (m, 1H),
4. 1-4. 3 (m, 1H),
6. 7-7. 3 (m, 4H).

参考例2

スレオ-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ビフェニル)酸

スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ビフェニル)酸(2.5g)をジオキサン30mlに溶解し氷冷下 1N水酸化ナトリウム水溶液(18.5ml)を加え、ジ-t-ブチルジカーボネート(2.41g)を加え室温で一夜反応させた。反応液は1N塩酸を加えpH4とした後濃縮し、酢酸エチルに溶解させ飽和食塩水で3回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、通過後減圧濃縮すると白色結晶の目的物(2.5g)を得た(収率:71.6%)。

¹H-NMR(CDCl₃)

s: 1.34 (s, 9H),
2.8-3.1 (br, 2H),

4.1-4.4 (m, 2H),
5.0-7.7 (m, 18H),
7.2-7.7 (m, 9H).

実施例(1)

(3RS)-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

a) スレオ-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

スレオ-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)酸(1.2g)をジクロロメタン(15ml)に溶解し、氷冷下-D-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.62g)及びジシクロヘキシカルボジイミド(0.81g)を加えた。この溶液にD-ロイシル-バリンベンジルエステル・トリフルオロ酢酸塩(1.61g)をジクロロメタ

ン (3ml) 及びトリエチルアミン (0.57ml) で溶解した溶液を滴下し、室温で 20 時間反応した。反応液を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、5%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、滤液を減圧濃縮して、2.8gの油状物を得た。この油状物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン = 20 : 1 (V/V) の混合溶媒で展開した。目的物質を含むフラクションを減圧で濃縮し、白色粉末 1.86gを得た (収率 : 80.5%)。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.8-1.0 (m, 12H),
1.1-1.4 (m, 9H),
1.5-2.3 (m, 4H),
2.6-3.0 (m, 2H),
3.7-3.9 (m, 3H),
4.0-4.4 (m, 2H),
4.5-4.7 (m, 1H),
5.0-5.3 (m, 2H),

6.7-7.4 (m, 4H),
7.33 (s, 5H).

b) (3RS) - 3 - t - プチルオキシカルボニルアミノ - 2 - オキソ - 4 - (o - メトキシフェニル) ブタノイル - D - ロイシル - バリンベンジルエステル

スレオ - 3 - t - プチルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - (o - メトキシフェニル) ブタノイル - D - ロイシル - バリンベンジルエステル (410mg) にビリシン・トリフルオロ酢酸塩 (90mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (400mg)、DMSO (3ml) 及びベンゼン (3ml) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチル (60ml) で希釈し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過後反応液を濃縮した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン (15:1) の混合溶媒で展開し、目的のフラクションを濃縮して 300 mg (収率 : 73.1%) の白色粉末を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.8-1.0 (m, 12H),
1.1-1.3 (m, 9H),
1.5-2.3 (m, 4H),
1.5-3.2 (m, 2H),
3.8-3.9 (m, 3H),
4.0-4.4 (m, 2H),
4.5-4.7 (m, 1H),
5.0-5.3 (m, 2H),
6.7-7.4 (m, 9H),

在下、常圧で 45°C、3 時間接触還元を行なった。触媒を通過し、滤液を減圧濃縮し、120mg の白色結晶 (収率 : 92.9%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.8-1.1 (m, 12H),
1.1-1.3 (m, 9H),
1.5-2.3 (m, 4H),
2.3-3.3 (m, 2H),
3.7-4.0 (m, 3H),
4.0-4.7 (m, 2H),
6.7-7.3 (m, 4H),

実施例 (2)

(3RS) - 3 - t - プチルオキシカルボニルアミノ - 2 - オキソ - 4 - (o - メトキシフェニル) ブタノイル - D - ロイシル - バリン

(3RS) - 3 - t - プチルオキシカルボニルアミノ - 2 - オキソ - 4 - (o - メトキシフェニル) ブタノイル - D - ロイシル - バリンベンジルエステル (150mg) を酢酸メタノール:水 = 1:1:1 の混合溶液 (10ml) に溶解し、バラジウム黒 (20mg) の存

実施例 (3)

(3RS) - 3 - アミノ - 2 - オキソ - 4 - (o - メトキシフェニル) ブタノイル - D - ロイシル - バリンベンジルエステル・塩酸塩

(3RS) - 3 - t - プチルオキシカルボニルアミノ - 2 - オキソ - 4 - (o - メトキシフェニル) ブタノイル - D - ロイシル - バリンベンジルエステル (250mg) をジクロロメタン (1ml) に溶解し、

特開平4-149166(8)

氷冷下4N塩酸-ジオキサン溶液(5ml)を加え、室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで数回洗浄後、乾燥して200mg(収率: 94.8%)の油状物質を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ :	0.8-1.1	(m, 12H),
	1.4-2.3	(m, 4H),
	2.4-3.1	(m, 2H),
	3.4-4.8	(m, 3H),
	4.7-5.9	(m, 3H),
	5.0-5.2	(m, 2H),
	6.1-7.4	(m, 9H),

実施例(4)

(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)-D-ロイシル-パリン・塩酸塩

(3RS)-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-パリン(55mg)を

D-ロイシル-パリンベンジルエステル

スレオ-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル)-D-ロイシル-パリンベンジルエステル(357mg)をジクロロメタン(2ml)に溶解し、氷冷下4N塩酸-ジオキサン溶液(5ml)を加え、室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで数回洗浄した後濃縮し、スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-パリンベンジルエステル・塩酸塩を得た。次いでN-ベンジルオキシカルボニルフェニルアラニン(188mg)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(96.0mg)およびジシクロヘキシカルボジイミド(141mg)を加えた。次いで上記スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-パリンベンジルエステル・塩酸塩をジクロロメタン(4ml)及びトリエチルアミン(0.12ml)に溶解した溶液を満下し、20時間攪拌

ジクロロメタン(1ml)に溶解し、氷冷下4N塩酸-ジオキサン(1ml)を加え、室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで洗浄後、濃縮して47mg(収率: 95.0%)の白色結晶を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ :	0.8-1.1	(m, 12H),
	1.5-2.3	(m, 4H),
	2.6-3.3	(m, 2H),
	3.8-4.0	(m, 3H),
	4.2-4.8	(m, 3H),
	6.1-7.4	(m, 9H),

実施例(5)

N-ベンジルオキシカルボニルフェニルアラニル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-パリンベンジルエステル

a) N-ベンジルオキシカルボニルフェニルアラニル-[スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-

した。反応液を濃縮後、酢酸エチルに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、5%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、通過後、濃液を減圧濃縮して、400mgの油状物を得た。この油状物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン=2.0:1(V/V)の混合溶媒で展開した。目的物質を含むフラクションを濃縮し、白色粉末266mgを得た(収率: 59.1%)。

¹H-NMR(CDCl₃+D₂O)

δ :	0.7-1.0	(m, 12H),
	1.5-1.8	(br, 3H),
	2.0-2.3	(br, 1H),
	2.7-3.2	(m, 4H),
	3.7-3.9	(m, 3H),
	4.0-4.1	(m, 1H),
	4.3-4.6	(m, 4H),
	4.9-5.3	(m, 4H),
	6.1-7.4	(m, 9H),

b) N-ベンジルオキシカルボニルフェニルア

ラニル-[*(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル
N-ペンジルオキシカルボニルフェニルアラニル-[スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステルにビリジン・トリフルオロ酢酸塩(37mg), ジシクロヘキシカルボジイミド(170mg), DMSO(2ml)及びベンゼン(2ml)を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチル(30ml)で希釈し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮後反応液を濃縮した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン(15:1)の混合溶媒で展開し、目的のフラクションを濃縮して95mg(収率: 47.5%)の白色粉末を得た。*

¹H-NMR(CDCl₃)

δ : 0.8-1.0 (m, 12H),
1.5-2.3 (m, 4H).

δ : 0.8-1.1 (m, 12H),
1.4-2.3 (m, 8H),
3.31 (s, 3H),
3.4-4.7 (m, 4H),
6.7-7.4 (m, 9H).

実施例(6)

2.0-3.4 (m, 4H),
3.4-3.7 (m, 3H),
4.0-4.7 (m, 4H),
4.0-7.5 (m, 4H),
5.0-5.8 (m, 4H),
6.6-7.5 (m, 19H).

実施例(6)

フェニルアラニル-[*(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリン
N-ペンジルオキシカルボニルフェニルアラニル-[*(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル(65mg)を酢酸メタノール:水=1:1:1の混合溶液(5ml)に溶解し、パラジウム黒(5mg)の存在下、常圧で45°C, 3時間接触還元を行なった。触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮し、50mgの白色結晶(収率: 98.2%)を得た。
¹H-NMR(CD₃OD)**

室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで数回洗浄した後濃縮し、スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル・塩酸塩を得た。次いでN-t-ブチルオキシカルボニルバリン(200mg)をジクロロメタン(6ml)に溶解し、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(150mg)およびジシクロヘキシカルボジイミド(230mg)を加えた。次いで上記スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-バリンベンジルエステル・塩酸塩をジクロロメタン(4ml)及びトリエチルアミン(0.17ml)に溶解した溶液を滴下し、室温で20時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルに溶解し、5%硫酸水素ナトリウム水溶液、5%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、濾液を減圧濃縮して油状物を得た。この油状物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン

実施例(7)

N-t-ブチルオキシカルボニルバリン-[*(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル
a) N-t-ブチルオキシカルボニルバリン-[スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル*

スレオ-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル(57mg)をジクロロメタン(2ml)に溶解し、氷冷下4N塩酸-ジオキサン溶液(5ml)を加え、

特開平4-149166 (10)

- 1.0 : 1 (V/V) の混合溶媒で展開した。目的物質を含むフラクションを濃縮し、白色粉末 580mg を得た (収率 : 92.4%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 0.7-1.0 (m, 18H),
1.43 (s, 9H),
1.7-2.4 (m, 5H),
2.8-3.2 (m, 2H),
3.5-4.0 (br, 1H),
3.82 (s, 3H),
3.7-4.6 (m, 5H),
4.3-7.5 (m, 4H),
5.0-5.3 (m, 2H),
6.8-7.4 (m, 9H).

b) N - t - プチルオキシカルボニルパリル - [(3RS) - 3 - アミノ - 2 - オキソ - 4 - (o - メトキシフェニル) ブタノイル] - D - ロイシル - パリンベンジルエステル
N - t - プチルオキシカルボニルパリル - [スレオ - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 -

6.7-7.4 (m, 9H),

実施例 (8)

N - t - プチルオキシカルボニルパリル - [(3RS) - 3 - アミノ - 2 - オキソ - 4 - (o - メトキシフェニル) ブタノイル] - D - ロイシル - パリン

N - t - プチルオキシカルボニルパリル - [(3RS) - 3 - アミノ - 2 - オキソ - 4 - (o - メトキシフェニル) ブタノイル] - D - ロイシル - パリンベンジルエステル (10mg) を酢酸 : メタノール : 水 = 1:1:1 の混合溶液 (5ml) に溶解し、バラジウム黒 (5mg) の存在下、常圧で 45°C, 3 時間接触還元を行なった。触媒を濾過し、滤液を減圧濃縮し、17mg の白色結晶 (収率 : 65.4%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.6-1.0 (m, 18H),
1.3-1.5 (m, 9H),
1.6-2.3 (m, 5H),
2.8-3.3 (m, 2H),

(o - メトキシフェニル) ブタノイル] - D - ロイシル - パリンベンジルエステル (100mg) にビリジン・トリフルオロ酢酸塩 (31mg), ジシクロヘキシカルボジイミド (143mg), DMSO (1ml) 及びベンゼン (1ml) を加え、室温で 20 時間搅拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチル (10ml) で希釈し、鉱和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過後反応液を濃縮した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム - アセトン (15:1) の混合溶媒で展開し、目的のフラクションを濃縮して 40mg (収率 : 56.1%) の白色粉末を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.6-1.0 (m, 18H),
1.45 (s, 9H),
1.6-2.3 (m, 5H),
2.6-3.3 (m, 2H),
3.4-4.7 (m, 4H),
3.7-3.9 (m, 3H),
5.0-5.2 (m, 2H),

3.4-4.7 (m, 4H),
3.8-3.9 (m, 3H),
6.7-7.3 (m, 4H),

実施例 (9)

パリル - [(3RS) - 3 - アミノ - 2 - オキソ - 4 - (o - メトキシフェニル) ブタノイル] - D - ロイシル - パリンベンジルエステル・塩酸塩

N - t - プチルオキシカルボニルパリル - [(3RS) - 3 - アミノ - 2 - オキソ - 4 - (o - メトキシフェニル) ブタノイル] - D - ロイシル - パリンベンジルエステル (13mg) をジクロロメタン (0.5ml) に溶解し、氷冷下 4 N 塩酸 - ジオキサン (1ml) を加え、室温で 2 時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣を n - ヘキサンで洗浄後、濃縮して 9mg (収率 : 75.5%) の白色結晶を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.8-1.1 (m, 18H),
1.5-2.3 (m, 5H),

2.6-3.0 (m, 2H),
3.4-4.8 (m, 4H),
3.8-3.9 (m, 3H),
5.1-5.3 (m, 2H),
6.8-7.5 (m, 9H).

1.5-2.3 (m, 5H),
2.6-3.0 (m, 2H),
3.4-4.8 (m, 4H),
3.8-3.9 (m, 3H),
6.8-7.3 (m, 4H).

実施例(10)

パリルー [(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリン・塩酸塩
N-t-ブチルオキシカルボニルパリルー [(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリン(9mg)をジクロロメタン(0.5ml)に溶解し、氷冷下4N塩酸-ジオキサン(0.5ml)を加え、室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで洗浄後、濃縮して6mg(収率：76.4%)の白色結晶を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ : 0.8-1.1 (m, 18H).

液(3ml)を加え、室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで数回洗浄した後濃縮し、パリルー [スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル・塩酸塩を得た。次いでN-t-ブチルオキシカルボニルパリル(80mg)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(60mg)およびジシクロヘキシリカルボジイミド(30mg)を加えた。次いで上記パリルー [スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル・塩酸塩をジクロロメタン(4ml)及びトリエチルアミン(0.07ml)に溶解した溶液を滴下し、室温で20時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、5%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、滤液を減圧濃縮して油状物を得た。この油状物をシリカゲルによるカラムクロマトグ

実施例(11)

N-t-ブチルオキシカルボニルパリルー [スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル
a) N-t-ブチルオキシカルボニルパリルー [スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル

N-t-ブチルオキシカルボニルパリルー [スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-ロイシル-バリンベンジルエステル(220mg)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、氷冷下4N塩酸-ジオキサン溶

ラフィーに付し、クロロホルム-アセトン=10:1(V/V)の混合溶媒で展開した。目的物質を含むフラクションを濃縮し、白色粉末200mgを得た(収率：88.0%)。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ : 0.7-1.1 (m, 24H),
1.44 (s, 9H),
1.5-2.3 (m, 6H),
2.6-3.2 (m, 2H),
3.7-5.4 (br, 2H),
3.77 (s, 3H),
4.1-4.7 (m, 6H),
5.0-5.3 (m, 2H),
5.4-5.5 (br, 1H),
6.7-7.6 (br, 3H),
6.7-7.4 (m, 4H),
7.33 (s, 5H),

b) N-t-ブチルオキシカルボニルパリルー [スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-

-ロイシル-パリンベンジルエステル
N-t-ブチルオキシカルボニルバリル-パリ
ル-[スレオ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4
-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-
ロイシル-パリンベンジルエステル(180mg)にビリ
ジン・トリフルオロ酢酸塩(32mg)、ジシクロヘキシ
ルカルボジイミド(152mg)、DMSO(2ml)及びベ
ンゼン(2ml)を加え、室温で20時間攪拌した。反
応終了後、反応液を酢酸エチル(40ml)で希釈し、
飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾
燥し濾過後反応液を濃縮した。得られた油状物を
シリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホ
ルム-アセトン(10:1)の混合溶媒で展開し、目的
的のフラクションを濃縮して140mg(収率: 78.0%)
の白色粉末を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ:	0.8-1.0	(m, 2H),
	1.42	(s, 5H),
	1.7-2.3	(m, 6H),
	3.0-3.4	(m, 2H),

¹H-NMR(CD₃OD)

δ:	0.6-1.1	(m, 2H),
	1.44	(s, 5H),
	1.6-2.3	(m, 6H),
	2.5-3.2	(m, 2H),
	3.7-3.9	(m, 3H),
	4.0-4.7	(m, 5H),
	6.7-7.3	(m, 4H),

実施例(13)

バリル-パリル-[(3RS)-3-アミノ-
2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタ
ノイル]-D-ロイシル-パリンベンジルエステ
ル・塩酸塩

N-t-ブチルオキシカルボニルバリル-パリ
ル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4
-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-
ロイシル-パリンベンジルエステル(200mg)をジク
ロロメタン(1ml)に溶解し、氷冷下4N塩酸-ジオ
キサン(1ml)を加え、室温で2時間反応した。反応

3.80	(s, 3H),
3.6-4.7	(m, 5H),
5.0-5.3	(m, 2H),
5.0-7.4	(br, 5H),
6.8-7.4	(m, 4H),
7.35	(s, 5H),

実施例(12)

N-t-ブチルオキシカルボニルバリル-パリ
ル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4
-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-
ロイシル-パリン

N-t-ブチルオキシカルボニルバリル-パリ
ル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4
-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-
ロイシル-パリンベンジルエステル(60mg)を酢酸
メタノール:水=1:1:1の混合溶液(5ml)に溶解し、
バラジウム黒(10mg)の存在下、常圧で45°C、3
時間接触還元を行なった。触媒を濾過し、滤液を
減圧濃縮し、40mlの白色結晶(収率: 75.3%)を得た。

液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで洗浄後、濃
縮して15mg(収率: 47.2%)の白色結晶を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ:	0.6-1.1	(m, 2H),
	1.6-2.3	(m, 6H),
	2.5-3.2	(m, 2H),
	3.6-4.7	(m, 5H),
	5.7-6.9	(m, 3H),
	7.0-7.4	(m, 4H),

実施例(14)

バリル-パリル-[(3RS)-3-アミノ-
2-オキソ-4-(o-メトキシフェニル)ブタ
ノイル]-D-ロイシル-パリン・塩酸塩

N-t-ブチルオキシカルボニルバリル-パリ
ル-[(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4
-(o-メトキシフェニル)ブタノイル]-D-
ロイシル-パリン(10mg)をジクロロメタン(1ml)
に溶解し、氷冷下4N塩酸-ジオキサン(1ml)を加

え、室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで洗浄後、濃縮して21g(収率: 76.9%)の白色結晶を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ : 0.6-1.2	(n, 24H),
1.6-2.4	(n, 6H),
2.5-3.3	(n, 2H),
3.6-4.7	(n, 5H),
3.7-3.9	(n, 3H),
6.7-7.3	(n, 4H),

実施例(15)

(3RS)-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-パリンベンジルエステル
a) スレオ-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-パリンベンジルエステル

スレオ-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-パリンベンジルエステル(1.71g)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.78g)及びシシクロヘキシカルボジイミド(1.14g)を加えた。この溶液にD-ロイシル-パリンベンジルエステル・トリフルオロ酢酸塩(2.0g)をジクロロメタン(5ml)及びトリエチルアミン(0.97ml)で溶解した溶液を滴下し、室温で20時間反応した。反応液を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、5%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、滤過後、滤液を減圧濃縮して油状物を得た。この油状物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-アセトン=1.0:1(V/V)の混合溶媒で展開した。目的物質を含むフラクションを減圧で濃縮し、白色粉末2.07gを得た(収率: 84.2%)。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ : 0.8-1.0	(n, 12H),
-------------	-----------

1.2-1.4	(n, 8H),
1.5-2.0	(n, 3H),
2.0-2.3	(n, 1H),
2.6-3.1	(n, 2H),
4.0-4.7	(n, 4H),
5.0-5.2	(n, 2H),
7.2-7.5	(n, 14H),

b) (3RS)-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-パリンベンジルエステル

硫酸ナトリウムで乾燥し滤過後反応液を濃縮した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで展開し、目的のフラクションを濃縮して400mg(収率: 60.8%)の白色粉末を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ : 0.8-1.1	(n, 12H),
1.2-1.5	(n, 9H),
1.6-2.2	(n, 4H),
2.4-3.2	(n, 2H),
4.0-4.7	(n, 3H),
5.0-5.2	(n, 2H),
7.2-7.6	(n, 14H),

実施例(16)

(3RS)-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-パリン

(3RS)-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブ

スレオ-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-パリンベンジルエステル(660mg)にビリジン・トリフルオロ酢酸塩(138mg)、シシクロヘキシカルボジイミド(647mg)、DMSO(3ml)及びベンゼン(3ml)を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチル(60ml)で希釈し、飽和食塩水で洗浄した。無水

特開平4-149166(14)

タノイル- D-ロイシル- パリンベンジルエステル (40mg) を酢酸:メタノール:水=1:1:1の混合溶液 (5ml) に溶解し、パラジウム黒 (5mg) の存在下、常圧で45°C、3時間接触還元を行なった。触媒を通過し、滤液を減圧濃縮し、18mgの白色結晶(收率: 16.0%)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.8-1.1 (s, 12H),
1.4-1.6 (m, 9H),
1.6-2.3 (m, 4H),
1.6-3.2 (m, 2H),
3.6-4.7 (m, 3H),
7.0-8.2 (m, 9H).

実施例(17)

(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-パリンベンジルエステル・塩酸塩

(3RS)-3-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブ

タノイル-D-ロイシル-パリンベンジルエステル (360mg) をジクロロメタン (1ml) に溶解し、氷冷下4N塩酸-ジオキサン溶液 (2ml) を加え、室温で2時間反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をn-ヘキサンで数回洗浄後、乾燥して 250mg (收率: 75.8%) の油状物質を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.8-1.1 (s, 12H),
1.5-2.3 (s, 4H),
2.6-3.1 (s, 2H),
3.5-4.8 (s, 3H),
5.1-5.2 (s, 2H),
7.1-7.7 (s, 14H).

実施例(18)

(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-パリン・塩酸塩

(3RS)-3-アミノ-2-オキソ-4-(4-ビフェニル)ブタノイル-D-ロイシル-

パリンベンジルエステル・塩酸塩 (70mg) を酢酸:メタノール:水=1:1:1の混合溶液 (5ml) に溶解し、パラジウム黒 (10mg) の存在下、常圧で45°C、3時間接触還元を行なった。触媒を通過し、滤液を減圧濃縮し、51mgの白色結晶(收率: 85.0%)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ : 0.8-1.1 (s, 12H),
1.5-2.3 (s, 4H),
2.7-3.2 (s, 2H),
4.0-4.7 (s, 3H),
7.1-7.7 (s, 9H).

特許出願人 日本化薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.